Die postoperative Blutveränderung und ihre Beeinflussung durch Parathyreoidea

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Walter Frey
(med. pract. in Davos)
von Sissach

1944

Buchdruckerei Friedrich Reinhardt AG., Basel

(Aus der Chirurg. Universitätsklinik Basel [Vorsteher: Prof. C. Henschen].)

Die postoperative Blutveränderung und ihre Beeinflussung durch Parathyreoidea

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Walter Frey
(med. pract. in Davos)
von Sissach

1944

Buchdruckerei Friedrich Reinhardt AG., Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. *C. Henschen*

Tag der Promotion: 10. Juni 1943

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Für die Größe des Operationsrisikos spielen neben der Art und Schwere der chirurgischen Grundkrankheit, der individuellen Widerstandskraft, des Kräfte- und Ernährungszustandes, der Konstitution und anderer weniger bedeutender Faktoren in erster Linie die durch Narkose und Operation verursachten Störungen des Stoffwechsels eine Rolle. Der Zustand und die Funktion der wichtigsten Organsysteme, besonders aber die Stoffwechsellage, erlauben wohl eine gewisse Prognosenstellung, doch wird der Chirurg trotzdem oft genug durch einen unerwartet ungünstigen Verlauf der postoperativen (p.op.) Phase überrascht. In den durch das Operations- und Narkosetrauma verursachten p.op. Blut- und Stoffwechselveränderungen erkannte man einen wesentlichen Faktor für die Entstehung der p.op. Komplikationen. Mit dieser Erkenntnis setzten auch die Versuche ein, von den verschiedensten Gesichtspunkten und Seiten diese Veränderungen anzugehen, sie zu verhindern oder wenigstens in ihren Auswirkungen abzuschwächen. Entsprechend der Bedeutung der p.op. Thrombose richten sich die Mehrzahl der Maßnahmen gegen die Thromboseentstehung, was bei der Mannigfaltigkeit und Bedeutung der übrigen p. op. Komplikationen eigentlich nicht ganz befriedigen kann. Neben prophylaktischen Maßnahmen, die schon die Entstehung der Stoffwechselveränderung verhindern sollen, wendet sich eine bedeutende Zahl weiterer Vorschläge erst gegen die ausgebrochenen Symptome.

Das Erscheinen einer Monographie von *Habelmann* (1) über die p.op. Komplikationen veranlaßte mich, Untersuchungen darüber anzustellen, wie sich der vorgeschlagene Weg zur primären Bekämpfung von schädlichen Stoffwechselveränderungen in der Praxis auswirke. Dabei war von vorneherein klar, daß auf Grund einer einmaligen Untersuchungsreihe nichts Endgültiges über Wert oder Unwert der vorgeschlagenen Prophylaxe auszusagen war. Sollten die Resultate aber im wesentlichen mit den von *Habelmann* erlangten Ergebnissen übereinstimmen, so würde dies die Anwendung des vorgeschlagenen Präparates und seine weitere Erprobung im klinischen Großversuch über längere Zeit hinaus befürworten.

Die Beurteilung der Dringlichkeit oder der Wünschbarkeit einer Prophylaxe der «postoperativen Krankheit» wird nicht überall gleich gehalten. Sie hängt weitgehend von den Anschauungen ab, die sich der einzelne Chirurg von den Vorgängen macht, die durch eine Operation im Organismus ausgelöst werden. So ist es auch für unsere Zwecke nötig, darzulegen, auf Grund welcher Ansichten über die p.op. Veränderungen wir unsere Versuche durchgeführt haben.

Die postoperativen Blutveränderungen.

Senkung der Erythrocyten.

Die Angaben in der Literatur ergeben übereinstimmend eine beträchtliche Zunahme der p.op. Senkungsgeschwindigkeit, die ihr Maximum am 3. bis 6. Tag erreicht. Die Rückkehr zur Norm kann unter Umständen erst nach Wochen oder Monaten erfolgen und hängt, wie die Ausmaße der Senkungszunahme, auch von der Größe des Eingriffs ab. Die Rückkehr zu normalen Verhältnissen zeigt eine deutliche Abhängigkeit vom Alter, indem sie bei ältern Patienten deutlich verzögert ist. Für die Senkungszunahme sind die im Zusammenhang mit dem Operations-Narkosetrauma erfolgenden Eiweißverschiebungen nach der grob-dispersen, weniger stabilen Globulin- und Fibrinogen-Fraktion, der physisch-chemische Zustand der Eiweißkörper, die Viskositätszunahme des Plasmas und der Zustand der Erythrocyten verantwortlich. Diese verschiedenen Faktoren können bei an sich gleicher Senkungsreaktion (S.R.) ganz verschieden kombiniert sein.

Heußer (2) sieht in der Senkungsreaktion einen Gradmesser für die Agglutinabilität. Auf eine weitgehende Uebereinstimmung zwischen Senkungsgröße und Gewebszerfall macht *W. Löhr* (3) aufmerksam; er betont den großen Wert der S.R., die noch Aufschluß über die durch die Operation verursachten Veränderungen gibt, wenn z. B. das weiße Blutbild längst keine Schlüsse mehr gestattet.

Albumin-Globulin-Verhältnis.

Die p.op. Erhöhung der Globulin- und Fibrinogen-Werte, die mit einer entsprechenden Verminderung der Albuminwerte einhergeht, wird einheitlich bestätigt. In verschiedenen Arbeiten wird auf die besondere Empfindlichkeit der Patienten mit hohen Globulinwerten gegen irgendwelche Eingriffe hingewiesen. *Schneider* (4)

fand in Abhängigkeit von der p.op. Erhöhung des Blutzuckers und der Verschiebung der Stoffwechsellage nach der sauren Seite eine Verschiebung der Eiweißkörper nach der grob-dispersen Phase. Diesen Einfluß der Säuerung auf das Verhältnis der Eiweißfraktion konnte er durch Zufuhr saurer Pufferlösung nachweisen, indem er danach eine Zunahme der Globulin-Fibrinogen-Werte feststellen konnte. Eine solche Zunahme bei Gewebszerfall und Zufuhr saurer Valenzen konnte auch von *Achelis* (5) nachgewiesen werden. Er weist in diesem Zusammenhang auf die bedeutende Globulinvermehrung nach Bestrahlung hin. Als untere Grenze eines normalen Albumin-Globulin-Verhältnisses gibt er 70 zu 30 an und empfiehlt besondere Vorsicht, wenn sich dieses Verhältnis gegen Werte von 50 : 50 oder gar 40 : 60 verschoben hat — ein Zustand, der nach seiner Auffassung meist mit einer kompensierten Acidose einhergeht. Solche Verhältnisse wurden von ihm besonders bei Tumor-Patienten angetroffen und ihre besondere Operationsgefährdung damit erklärt.

Gesamteiweiß-Verhältnis.

Eine p.op. Abnahme des Gesamteiweiß erreicht ihr Maximum am 4. bis 5. Tag *(Heußer,* 2).

Viskosität.

Die gefundenen Angaben über die Viskositätsveränderung sind nicht ganz einheitlich. Die meisten Untersucher fanden eine p.op. Viskositätszunahme, die von der Verschiebung der Plasmaeiweißkörper, vom Flüssigkeitsverlust und der damit verbundenen Bluteindickung, von der CO_2-Zunahme und dem physisch-chemischen Zustand der Eiweißkörper abhängig ist. Die Auswirkung des Histamins auf den Blutstatus, wie sie von *Eppinger* (6) nachgewiesen wurde, kann als weitere Erklärung für die unter dem Einfluß der Gewebszerfallprodukte zustande kommenden Blutveränderung gelten. Die mit unphysiologischen Histaminmengen im Versuch erzielten Ergebnisse dürfen allerdings nur mit Vorbehalten auf die Verhältnisse der p.op. Phase übertragen werden. Unter Histaminwirkung kontrahieren sich die von *Pick* und *Mantuer* (6) gefundenen kontraktilen Muskelelemente innerhalb der Lebervenen und führen zu einer mächtigen Pfortaderstauung. Die durch Histamin bewirkte Steigerung der Kapillarpermeabilität führt mit der Rückstauung im Pfortadergebiet zu einem bedeutenden Plasmaaustritt, dessen Folge die starke Bluteindickung ist.

Die postoperative Acidose.

Der Wirkungsmechanismus des in dieser Arbeit zur Besprechung kommenden Präparates, das in erster Linie die p.op. Acidose verhindern oder doch ganz beträchtlich herabsetzen soll, rechtfertigt eine ausführliche Darstellung der Acidoseentstehung durch Narkose und Operation, so wie sie in der Hauptsache in der Arbeit *Habelmanns* zur Geltung kommt.

Beziehungen der wichtigsten Organsysteme zum Säure-Basen-Haushalt.

Atmung.

Einen wichtigen Anteil an der Regelung des Säure-Basen-Haushaltes (S.B.H.) kommt der Atmung zu, was sich bei der Erregbarkeitsänderung des Atemzentrums für den normalen CO_2-Reiz sofort auswirkt. Bei Herabsetzung dieser speziellen Erregbarkeit ist die Folge eine *zentrogene* Acidose mit erhöhter CO_2-Spannung und erhöhtem Blut-pH. Eine erniedrigte CO_2-Spannung zeigen Zustände sog. primär *hämatogener* Acidose bei Anwesenheit von organischen Säuren. Dabei aber bleibt das pH des Blutes im Gegensatz zur zentrogenen Acidose sehr lange unverändert, die Acidose also kompensiert. Auf diesen hämatogenen und zentrogenen Säuerungsmechanismus macht schon *Wymer* (7) aufmerksam. Er widerlegt die Ansicht des amerikanischen Forschers *Henderson* (8), indem er auf die bei der echten Acidose immer nachweisbaren entsprechenden Harnveränderungen hinweist. *Henderson* vertritt die Auffassung, daß nach der primären Hyperventilation eine sekundäre Erniedrigung der Bindungsfähigkeit der Alkalien und eine Abwanderung basischer Valenzen aus dem Blute stattfindet. Die Bedeutung der Narkose sieht *H.* zunächst in der erregenden Wirkung der Gasnarkotikas in der Anflutungsperiode. Hierbei wird die Atemfrequenz erhöht, die Atmung damit oberflächlicher, so daß von einer erhöhten Mittellage aus geatmet wird. Die Folge ist eine Vergrößerung der Residualluft und somit eine ungenügende O_2-Sättigung der Alveolarluft. Erfolgte bis jetzt die Atmung schnell, aber regelmäßig, so wird sie bei Näherrücken des Toleranzstadiums langsam und unregelmäßig, sie dissoziiert zunehmend, was z. T. seine Ursache in der Abnahme der sensiblen reflektorischen Steuerung hat. Zuletzt dominiert der Eigenrhythmus des Atemzentrums. Diese zentral bedingte, mangelhafte Atemtätigkeit stört wegen der Ansammlung saurer Produkte schon ganz

beträchtlich das Säure-Basen-Gleichgewicht (S.B.H.). Die *lokalen* Veränderungen in den Lungenalveolen summieren die Wirkung dieser ungünstigen Verhältnisse. Schon die Narkose für sich verursacht ein Präödem der Alveolarmembran. Dieses wird durch Histaminwirkung noch weiter verstärkt und kann bis zu einem eigentlichen Oedem führen, Zustände, die dem normalen Gasaustausch in den Alveolen ganz beträchtliche Widerstände entgegensetzen und die Narkosezeit wesentlich überdauern. Besonders *Eppinger* (6) weist auf die Bedeutung des Histamins für die Aenderung der Kapillarpermeabilität hin und betont, daß die Aufquellung der Kapillarwände ganz besonders ausgeprägt im Gebiet der Lungenkapillaren sei. Da nun zur Deckung des O_2-Bedarfs sämtliche Lungenkapillaren tätig sein müssen, kann es bis zur blutigen Anschoppung kommen, zusammen mit der verminderten Reflexerregbarkeit der Alveolarwände ein bedeutendes Moment für die spätere Entstehungsmöglichkeit einer Pneumonie. Dazu aber belastet dieses Präödem das rechte Herz ganz beträchtlich, was bei langdauernder Narkose bis zu einer Stauungslunge führen kann. Für die Störung der Atemtätigkeit macht also *H.* drei Faktoren verantwortlich, die sich in ihrer Wirkung überschneiden und summieren, und sich in eine zerebrale, pulmonale und kardiale Komponente aufteilen lassen. Den bedeutsamsten Faktor sieht er aber in den lokalen Veränderungen der Lungenalveolen und der Kapillarwände.

Leber und Stoffwechsel.

Die zentrale Stellung, die die Leber im Stoffwechselgeschehen einnimmt, macht ihre Bedeutung für die Regulation des Säure-Basen-Haushaltes (S.B.H.) verständlich. Die Funktionstüchtigkeit der Leber wird durch einen genügenden Glykogengehalt garantiert. Eine normale Leberfunktion ist die Voraussetzung für die Aufrechterhaltung des S.B.G. und die Entfernung der Stoffwechselschlacken. Ein Abfall der Alkalireserve erfolgt sowohl nach Narkose als auch nach Operation in Lokalanästhesie. Fallen zwar bei Eingriffen in Lokalanästhesie die ungünstigen Narkosewirkungen weg, so ist dafür die verstärkte Einwirkung auf Psyche und vegetatives Nervensystem von ungünstigem Einfluß. Die Beeinträchtigung des S.B.H. durch Störung des vegetativen Nervensystems und der horm.-nerv. Regulationen wird von verschiedener Seite angeführt. Der im Histaminschock besonders imponierende Alk.res.-Abfall gewinnt an Interesse für die p.op. Verhältnisse, wenn man ihn mit den Ergebnissen von *Tönnis* (9) in Beziehung bringt. Dieser konnte nachweisen, daß im wundnahen Venengebiet

eine frühere und intensivere Säuerung erfolgt, und somit den direkten Nachweis der säuernden Wirkung des Wundstoffwechsels erbringen. An der Aufrechterhaltung einer genügenden Alk.-res. wird vom Organismus mit besonderer Zähigkeit festgehalten. Veränderungen des Blut-pH in der p.op. Phase weisen bereits auf ein Versagen des Puffersystems hin und bedeuten meist, daß zur primären kompensierten hämatogenen Acidose eine zentrogene Komponente kam.

Unter den säuernden Komponenten mißt *Habelmann* der Milchsäure die größte Bedeutung zu. Ihre Zunahme in der p.op. Phase wird mit der Anoxämie der Peripherie erklärt, so daß nur der anaerobe Zuckerabbau bis zur Milchsäure erfolgen kann. Günstige Wirkung von O_2-Inhalationen bestätigen diese Ansicht. Diese Milchsäuremengen, die von einer intakten Leber resynthetisiert würden, treffen auf eine glykogenarme Leber, die diesen Anforderungen nicht mehr genügt. Der größte Teil der Milchsäure passiert die Leber und belastet in beträchtlichem Maß die verschiedenen Puffersysteme. Die vermehrte Adrenalinausschüttung, die in den verschiedenen Phasen, so vor allem auch schon vor der Operation infolge Angst und Unruhe erfolgen kann, mobilisiert neben dem Leberglykogen große Mengen von Muskelglykogen, das in der Peripherie im Gegensatz zum Leberglykogen nur bis zur Milchsäure abgebaut werden kann. Somit bildet auch diese Adrenalinwirkung eine weitere Ursache für die p.op. Milchsäure-Zunahme. Infolge der Glykogenverarmung leidet aber auch die wichtige entgiftende Funktion der Leber, und dies zu einem Zeitpunkt, da infolge der toxischen Gewebszerfallprodukte und des zu eliminierenden Narkotikums an diese spezielle Leberleistung erhöhte Ansprüche gestellt werden. *L. Klotz* (13 a) konnte nach allen großen Operationen eine Schädigung des retic.-endoth. Systems nachweisen.

Weitere, den S.B.H. belastende Faktoren liegen in den Intermediärprodukten des Fettabbaus, da entsprechend der Störung des Kohlehydratabbaus zur vollständigen Verbrennung der Fette zu geringe Energiemengen zur Verfügung stehen. Auch der veränderte Eiweißabbau läßt saure Produkte entstehen, unter denen besonders die toxischen Amine eine Rolle spielen. Dieser Eiweißzerfall erfährt nach *Puhl* (10) im acidotischen Milieu eine Steigerung. So wirken unter dem Einfluß von Narkose und Operation viele Faktoren zusammen, die eine zunehmende Belastung der Alk.res. verursachen.

Die besondere Bedeutung der lokalen Säuerung in der Leber für den Glykogengehalt wird in der Arbeit von *Habelmann* fol-

gendermaßen erklärt: Bei der Annahme einer Trennung der Diastase und des Glykogens in der Leber durch Zellkolloide wird der Glykogenabbau durch Quellung und Entquellung dieser Kolloide geregelt. Eine Säuerung würde ein vermehrtes Zusammentreten von Ferment und Glykogen ermöglichen und dadurch zu einer Glykogenverarmung der Leber führen und auch gleichzeitig teilweise die p.op. Hyperglykämie erklären. Die Ursache der p.op. Hyperglykämie erfährt die verschiedensten Erklärungen; sie interessiert hier wegen der Beziehungen zur Glykogenverarmung der Leber. Neben einer horm.nerv. Beeinflussung, einem CO_2-Ueberschuß und O_2-Mangel, einem Energiedefizit infolge des gestörten K.H.-Abbaus, zu dessen Deckung ein Plus an verbrennungsfähigen K.H. ausgeschwemmt wird, wird wiederum von vielen die Säuerung als wichtigstes ursächliches Moment für diese Hyp.gl. angeführt. Der im Tierversuch nachgewiesene, parallel zur postn. und p.op. Hyp.gl. erfolgende Glykogenschwund konnte durch i.v. Milchsäure-Verabreichung nachgeahmt werden, wobei man sich den Wirkungsmechanismus über den oben beschriebenen Säureeffekt vorstellen könnte. Andere Forscher, die auch diese Hyp.gl. in Beziehung zur Acidose brachten, sehen die Ursache der Blutzuckererhöhung in einer ungenügenden Zuckeroxydationsfähigkeit der Gewebe und erklären dadurch gewisse Erfolge einer prophylaktischen Insulin-Traubenzucker-Therapie (*Beresow,* 11). *Schneider* (12) zeigte, daß bei akuten und chronischen Eiterungen mit der Verschiebung des S.B.H. eine gleichzeitige Erhöhung der Blutzuckerwerte einherging.

Niere.

Die Bedeutung einer vollwertigen Nierenleistung in der p.op. Phase liegt nicht nur in der wichtigen Funktion der Niere als Hauptausscheidungsorgan der sauren Produkte, sondern auch darin, daß der Niere in vermehrtem Maße toxische Stoffwechselprodukte zur Elimination dargeboten werden. Die p.op. Anurie und Oligurie hat deshalb immer schon Anlaß zu besonderer Beobachtung und Sorge gegeben: Zustände, die verschiedene Deutung erfahren. Darniederliegen des Kreislaufs, Störung des veg.N.S., Wirkung der Eiweißzerfallprodukte, Blut- und Flüssigkeitsverluste mit der vorübergehenden Bluteindickung, toxische Produkte, die der entgiftenden Wirkung der Leber entgehen und durch erhöhte Anforderung an die Ausscheidungsfähigkeit die Nieren überbelasten (*Bürger* und *Grauhahn,* 13) werden angeführt. Von besonderem Interesse ist das in den Glomeruli zu findende p.op. Prä-

ödem, für dessen Entstehung auch die Acidose verantwortlich gemacht wird. Dieser Zustand, der zwar leicht reversibel ist, belastet die Nierenleistung sehr stark. Die günstige diuretische Wirkung des Präparates wird mit der Verhinderung dieses Präödems erklärt. Viele der in der p.op. Phase gefundenen qual. und quant. Veränderungen des Blutes, wie Erhöhung des pH, erhöhter Harnstoffgehalt, erhöhte Ammoniakzahl, Glykosurie, Auftreten von Produkten des intermediären Stoffwechsels, Urobilin und Urobilinogen, sind, soweit sie sich nicht aus Kompensationsleistungen der Niere erklären lassen, durch die Störungen der Leberfunktion bedingt. Erreichen diese N-Schlacken besonders hohe Werte, wie es bei chirurgischen Lebererkrankungen oft vorkommt, so kann es auch aus diesem Grunde zu einem p.op. Nierenversagen kommen.

Kreislauf.

Die Belastung des Kreislaufsystems durch Narkose und Operation findet ihre Erklärung hauptsächlich in der, wegen ungenügender Arterialisierung des Blutes erforderlichen Mehrleistung und in der stark beanspruchten Wärmeregulation. Unter der Voraussetzung einer genügenden Coronargefäßdurchblutung stehen dem Herzen große Reserven zur Verfügung. Aehnlich den Einwirkungen der Narkotika auf das Atemzentrum lassen sich auch für die Vasomotorenzentren und die Herzleistung selbst verschiedene Phasen unterscheiden. Zu Beginn der Narkose zeigt sich ein fördernder Einfluß, der auch durch künstliche Säuerung mit Milchsäure nachgeahmt werden kann. Gegen das Toloranzstadium hin aber erfolgt eine Kreislaufdepression, und die Ansprechbarkeit des Vasomotorenzentrums auf phys. Reize nimmt deutlich ab. Bei weiter zunehmender Narkosetiefe werden die empfindlichen Vasokonstriktoren gelähmt, was infolge der Versackung des Blutes vorwiegend im Splanchnikusgebiet schwerwiegende Folgen haben kann. Am Herzen erfolgt gleichzeitig wegen der andersartigen Innervation eine Coronarkonstriktion, welche die Möglichkeit der weiteren rapiden Leistungsabnahme bis zum Kollaps erklären kann. Diese ungünstigen Kreislaufverhältnisse werden durch die Gewebszerfallprodukte noch weiter gefördert, indem diese die Vasodilatation verstärken und durch weitere Bluteindickung die Herzarbeit erschweren.

Der gewaltige Energiebedarf des Herzmuskels läßt die Folgen, die eine Anoxämie haben muß, verstehen. Mehr als in einem andern Organ erfolgt eine lokale Uebersäuerung und damit eine zunehmende Quellung der Muskelfaser. Zur Anoxämie infolge un-

genügender Arterialisierung des Blutes tritt die durch die Quellung verursachte Anoxie hinzu. Diese Quellung beeinträchtigt die Kontraktilität sehr stark und kann für das bei Herzgesunden oft nur schwer zu erklärende Darniederliegen des Kreislaufs in der p.op. Phase verantwortlich gemacht werden. Die Wiederherstellung normaler Verhältnisse und die Rückkehr der Leistungsfähigkeit zeigen eine Abhängigkeit vom Grade der Säuerung und können Tage in Anspruch nehmen. Ein besonderer Grund, der eine möglichst rasche Wiederherstellung normaler Kreislaufverhältnisse erforderlich macht, liegt in der Tatsache, daß die Geschwindigkeit der Milchsäure-Elimination von einer intakten Kreislaufleistung abhängig ist (*Dresel* und *Himmelweit,* 14).

Andere Faktoren der Acidoseentstehung.

Durch großen Blutverlust erfolgt ein plötzlicher O_2-Mangel, der zu einer vorübergehenden Oxydationshemmung führt und deshalb das Erscheinen von Säuren, besonders wiederum der Milchsäure, begünstigt. Der je nach Größe des Blutverlustes eventuell bedeutende Verlust an puffernden Substanzen — ein Manko, das auch nach dem Flüssigkeitsersatz durch das einwandernde Plasma bestehen bleibt — vermindert zusätzlich die Alk.res.

Den intensiven Operationsvorbereitungen (Hunger, Durst, Laxantien) schreiben *Wymer* und besonders *Tönnis* einen ungünstigen Einfluß auf die p.op. Acidoseentstehung zu. Beide konnten nach diesen Vorbereitungen eine Senkung der Alk.res. und Auftreten von Ketonkörpern nachweisen. Diese gesunkenen Alk.-res.-Werte konnten nach Verabreichung K.H.-reicher Kost schon nach einem Tag wieder auf normale Werte gebracht werden. Hinsichtlich des Auftretens von Ketonkörpern ist auch die Angst und Aufregung von Wichtigkeit, und so erscheint eine sorgfältige Operationsvorbereitung und Beruhigung, auch vom Stoffwechselgeschehen aus betrachtet, wesentlich.

Die postoperativen Komplikationen.

Die Zeit der p.op. Phase ist gekennzeichnet durch das Bestreben des Organismus, die durch das ursprünglich erkrankte Organ und durch das Narkose-Operationstrauma gestörten physiologischen Funktionen auszugleichen. Im Vordergrund steht eine Labilität sämtlicher Körperfunktionen, wobei im Erscheinungsbild der p.op. Reaktion oder Erkrankung das in seiner Funktion schon vorher beeinträchtigte Organ führt. Die Bedeutung der Stoffwechselstörung, insbesondere der Säuerung für diese Reaktion, wurde

im vorigen Abschnitt dargestellt. Sie erfährt eine weitere Fundierung durch die Tatsache, daß bei fehlender p.op. Acidose die Komplikationen entweder fehlen oder nur ganz geringfügige Ausmaße annehmen.

Verschiedene Forscher machen auf den Wert einer Bestimmung der Alkalireserve vor der Operation aufmerksam, und einzelne wollen eine ziemlich strenge Parallelität zwischen Größe der Alkalireserve und der zu erwartenden p.op. Komplikation sehen. *Kingreen* (15) weist z. B. eine besondere Operationsgefährdung der Patienten mit niedrigen Alk.res.-Werten nach, und *Achelis* sieht in einer genügenden Alk.res. ein Sicherheitsventil gegen Operationsschock und Narkosezwischenfälle. Der Ausfall der Leberfunktionsprüfung und der Zustand des S.B.H. sollen nach *Cokkalis* (16) direkte Anhaltspunkte für eine eventuelle Kollapsbereitschaft liefern.

P.op. Komplikationen können an allen wichtigen Organsystemen zur Auswirkung gelangen. P.op. Unruhe, Erregungszustände, Kopfschmerzen und Schwindel werden als Symptome einer massiven Säuerung des *Zentralnervensystems* gedeutet.

Eine bedeutende Stellung im Geschehen dieser Reaktion nimmt die *Lunge* ein. Von einem leichten Luftröhrenkatarrh über Bronchitis zu Pneumonie und Atelektase gelangen alle Abstufungen zur Beobachtung. Als ursächliche Momente kommen die Sekretionssteigerung, die mangelhafte Reflexerregbarkeit und Beeinträchtigung der Flimmerbewegung, besonders aber das interstitielle Oedem und die Stasenbildung in Frage. Die über Tage anhaltende p.op. Verminderung der Vitalkapazität scheint um so bedeutungsvoller, als Patienten, die vor der Operation eine geringe Vitalkapazität aufwiesen, eine vermehrte Neigung zu p.op. Lungenkomplikationen zeigten. *Klotz* und *Straaten* (17) fanden einen p.op. Zwerchfellhochstand; er war besonders ausgeprägt nach Eingriffen im Oberbauch. Für diese Zustände wird neben einer reflektorischen Schmerzhemmung und einem erhöhten Vagus- und Phrenikustonus eine einfache Erschöpfung *(Eppinger)* verantwortlich gemacht. *Overholt* dagegen glaubt an die Auswirkung des atmosphärischen Drucks, der nach Eröffnung der Bauchhöhle zur Wirkung kommt.

Das p.op. Erbrechen, das oft sehr lange dauern kann, ist für den Operierten außer der starken Schmerzauslösung besonders wegen des weiteren Flüssigkeitsverlustes von Bedeutung. Die Ursache sieht man weniger in zentraler Auslösung oder einer Nachwirkung des Narkotikums, da Eingriffe in Lokalanästhesie dieses Erbrechen nicht ganz verhindern, als vielmehr in einer Wirkung

der Eiweißzerfallprodukte auf Motorik und Sekretion im *Magen-Darm-Trakt.*

Störungen im übrigen *Darmtrakt* äußern sich als p.op. Darmparalyse, Spasmen und oft sehr quälenden Meteorismen. Soweit diese Erscheinungen nach Laparotomien auftreten, finden sie eine zwangslose Erklärung in der durch Abkühlung, Berührung und Zerrung des empfindlichen Mesenteriums erfolgten Schädigung. Neben dem Darniederliegen des Kreislaufs sind es noch insbesondere die gestörte Nierentätigkeit und der quälende Durst, die in der p.op. Zeit die besondere Aufmerksamkeit und Nachbehandlung erfordern.

Beziehung der postoperativen Blutveränderung zu Thrombose und Embolie.

Das Problem der postoperativen Thrombose ist trotz der außerordentlichen Bearbeitung dieses Gegenstandes noch keineswegs gelöst. Immer noch anerkennt man die drei klassischen Hauptfaktoren: die *Blutstromverlangsamung,* die *Endothelveränderung* und die *alterierte Blutbeschaffenheit,* als wesentlich an, wobei allerdings die Wertigkeit, die den einzelnen Faktoren zugebilligt wird, je nach dem Beobachter wechseln kann.

Vom Standpunkt der eigenen Untersuchungen interessiert in erster Linie die postoperative Blutveränderung als Ursache der Thrombose. Dabei verdienen die p.op. physikalisch-chemischen Veränderungen besondere Beachtung. Fibrinogen-Globulin-Vermehrung, erhöhte Viskosität und stark beschleunigte Senkung bedeuten eine Abnahme der Plasmastabilität und eine erhöhte Agglutinabilität. Die Thrombokinase erfährt durch den vermehrten Zellzerfall eine Erhöhung. Neben den Albuminverlusten spielt auch die CO_2-Zunahme für die Herabsetzung der Plättchenladung und somit für ihre vermehrte Agglutinabilitätsneigung eine Rolle. *Heußer* vermochte in der p.op. Phase eine vermehrte Bereitschaft zum Ausfallen des Fibrins und zur Gerinnung festzustellen.

Die Veränderungen der Blutströmung in der p.op. Phase und ihre Bedeutung bei einer ausgesprochenen Kreislaufinsuffizienz gehen aus den typischen Veränderungen im Varizenblut hervor, das erhöhte Rest-N-Werte, einen Milchsäureanstieg und Aenderung der Gerinnungs- und Senkungszeit aufweist. Die durch die verlangsamte Strömung bedingte Randstellung der Plättchen- und Leukocyten ist ein weiterer Faktor, der die Entstehung eines Abscheidungsthrombus erleichtert. Die Wichtigkeit, die man gerade diesen veränderten Blutströmungsverhältnissen beimißt, zeigen die pro-

phylaktischen Maßnahmen gefährdeter Patienten, die auf eine Steigerung der Kreislaufleistung und besonders durch Frühaufstehen auf eine Verhütung jeglicher Stasenbildung hinzielen. Sind alle diese besprochenen, für die Thromboseentstehung günstigen Voraussetzungen erfüllt, so braucht es doch noch eine große Zahl von zusätzlichen Faktoren, damit es wirklich zur Thrombosebildung kommt. Neben der Konstitution, der Kondition, dem Zustand des veget. N.S., den barometrischen Verhältnissen ist besonders aber das Alter von oft ausschlaggebender Bedeutung. Die besondere Gefährdung älterer Patienten erklären folgende Faktoren:

1. verlangsamte Rückkehr zum normalen Blutstatus *(Achelis, von Seemen,* 20);
2. verlängertes Reparationsstadium *(Heußer);*
3. verminderte Oxydationsfähigkeit und ihre Folgen *(Achelis);*
4. Ausscheidungsstörung und leichte Retention von Stoffwechselschlacken;
5. relativ rasches Versagen des Kreislaufs in der p.op. Phase.

Die prophylaktischen Maßnahmen zur Thromboseverhütung, die sich z. T. gegen den Flüssigkeitsverlust und die Bluteindickung, z. T. gegen Acidoseentstehung richten, erhöhen die Bedeutung des zur Besprechung gelangenden Präparates, das sowohl die Acidose verhüten als auch den Körper vor zu großen Flüssigkeitsverlusten bewahren soll.

Postoperative Blutveränderungen und Beziehungen zu Operationsschock und postoperativem Kollaps.

Die Stärke des *Operationsschocks* ist abhängig vom Ort und Grad des Operationstraumas und dem Zustand des veget. N.S. Dieses beeinflußt die innersekretorischen Organe und führt zu Veränderungen des Blutstatus und des Stoffwechsels. Im Schock liegen alle vegetativen Funktionen darnieder, und die durch Narkose und Operation verursachten Stoffwechselstörungen erfahren sofort eine weitere Zunahme. Insbesondere wird auf die Bedeutung der Alk.res. hingewiesen, die z. B. von *Coenen* (22) in ursächlichen Zusammenhang mit der Schockentstehung gebracht wird. Die besondere Operationsgefährdung Leberkranker wird mit der verminderten Pufferleistung erklärt. Eine wichtige Rolle spielt das Verhalten des Kreislaufs, besonders in Fällen von Insuffizienz. Erfahrungsgemäß sind Patienten mit einer konstitutionellen Labilität des autonomen Nervensystems (Vagotonie) und alle jene

Kranken, deren Pufferungsvermögen infolge intermediärer Stoffwechselprodukte gestört ist, so besonders Tumorpatienten, Leberkranke, Diabetiker und solche mit akuten oder chronischen Entzündungen *(Rehn)*, ganz besonders gefährdet.

Da die durch die chirurgische Grundkrankheit gesetzten Veränderungen durch Operation und Narkose möglicherweise eine weitergehende Zunahme erfahren, kann es je nach dem Angriffspunkt dieser Schädigungen zu einem teilweisen Ausfall eines Organsystems kommen, was sich bei genügender Intensität dieses Versagens in einem *Herz-Gefäß-Blut-* oder *zentralen Kollaps* äußern kann. Außer den schon vor der Operation bestehenden Faktoren, die in ihrer Gesamtheit für die individuelle Widerstandskraft verantwortlich sind, kommen die durch das Op.-Nark.-Trauma verursachten Veränderungen, wie Blutverlust, Abkühlung, Wirkung der Eiweißzerfallprodukte, und andere Einwirkungen zur Geltung, um im Zusammenwirken schließlich zu diesem gefährlichen Zusammenbruch zu führen. *Kirschner* (24) weist besonders auf den ungünstigen Einfluß drastischer Hunger- und Abführkuren vor der Operation hin. Eingriffe in einer der drei Körperhöhlen erhöhen die Kollapsgefährdung, und besonders gefürchtet sind bei gefährdeten Patienten Laparotomien, wegen der durch Abkühlung und Zerrung bedingten Schädigung der Därme und ihrer Blutzirkulation. In diesem Zusammenhang betont *Kirschner* die Bedeutung einer sorgfältigen Technik, die durch glatte Schnittführung wenig der Zerstörung anheimfallendes Gewebe übrigläßt und gleichzeitig der Bluteinsparung dient. Den Einfluß der Eiweißzerfallprodukte versucht *Eppinger* durch Untersuchung im Histaminschock nachzuweisen. Die dabei beobachtete Bluteindickung hat typische Ursachen:

1. die schon erwähnte Rückstauung des Pfortaderkreislaufs = hämodynamischer Faktor,
2. die Permeabilitätssteigerung der Kapillaren = protoplasmatischer Faktor.

Der p.op. Kollaps setzt sich nach *Eppinger* gleichfalls aus diesen zwei Komponenten zusammen, einer hämodynamischen (zentraler Kollaps) und einer protoplasmatischen (peripherer Kollaps). Der hämodynamische Kollaps findet seine Erklärung im p.op. Darniederliegen des Kreislaufs. Aus diesen Ausführungen soll der wesentliche Einfluß der Eiweißzerfallprodukte und der Acidoso als ursächliches Moment in der Entstehung des protoplasmatischen Kollapses, einem Bestandteil des p.op. Kollapses, hervorgehen.

Eigene Untersuchungen.

Vorbemerkungen: Die eigenen Untersuchungen sollten uns Klarheit darüber verschaffen, ob die von *Habelmann* empfohlene Prophylaxe der postoperativen Blutveränderungen mit dem Präparat *Parathyreoidea «Henning»* auf einer konstant zu erwartenden Wirkung dieses Medikamentes beruht. Sollte dies in genereller Weise und in der angegebenen Intensität der Fall sein, so müßte diese neue Methode mit größtem Interesse weiter verfolgt werden, weil durch sie tatsächlich ein neuer Weg zur Vermeidung zahlreicher unliebsamer, unangenehmer und z. T. lebensbedrohender Folgeerscheinungen nach Operationen eröffnet würde.

Solche Untersuchungen können auf verschiedene Weise angestellt werden, indem bei nicht vorbehandelten und bei vorbehandelten Operierten alle möglichen klinischen Symptome verglichen würden (Allgemeinbefinden, Schmerzen, Durstgefühl, Meteorismus, Diurese, Herz- und Kreislauferscheinungen u. v. a. m.). Dazu sind allerdings eine sehr große Erfahrung und eine Beobachtung an zahlreichen Krankheitsfällen nötig, um überhaupt zu einem annehmbaren Urteil zu kommen. So schien es vorderhand richtig zu sein, nicht auf klinische Symptome der Operierten zu basieren, sondern vergleichende Blutuntersuchungen bei ihnen anzustellen, die mit ihren Zahlenwerten objektivere Vergleichspunkte darbieten. Solche Blutanalysen sind naturgemäß nur in beschränktem Maße möglich, da es nicht angeht, die Patienten über Gebühr mit Venenpunktionen zu beanspruchen.

Wir haben zuerst in einer größeren Anzahl von Fällen Blutuntersuchungen bei nicht vorbehandelten Operierten angestellt, um zu erfahren, ob wir mit unseren Resultaten innerhalb der Grenzen der in der Literatur angegebenen postoperativen Blutalterationen bleiben, und um für die nachfolgenden Versuche mit dem zu prüfenden Medikament Vergleichswerte zu erhalten.

Die Blutentnahmen erfolgten gewöhnlich am Tage vor der Operation sowie am 1. und 3. Tag nach dem Eingriff. Bei der Gewinnung des Blutes wurden selbstverständlich alle verlangten Kautelen (kurzdauernde Venenstauung, Nüchternheit, rasche Verarbeitung der Blutprobe usw.) durchgeführt. Einzig der Forderung, den untersuchten Kranken keine Morphinpräparate zu verabreichen, weil durch die Dämpfung des Atemzentrums vielleicht ein anoxämischer Zustand resultieren könnte, konnten wir nicht gerecht werden. Bei der geringen Morphindosierung, die wir anwenden, ist unseres Erachtens dadurch kaum eine Störung der Befunde zu erwarten.

Methodik der Untersuchungen.

Außer den Senkungsbestimmungen wurden alle Untersuchungen aus Doppelbestimmungen gewonnen.

Die **Senkung** wurde nach der ersten, zweiten und nach 24 Stunden abgelesen *(Westergreen)*.

Die **Viskositätsbestimmung** erfolgte mit dem sehr zuverlässigen Viskosimeter von *Heß*.

Die **quantitativen Eiweißuntersuchungen** wurden mit dem *Pulfrich*-Eintauchrefraktometer vorgenommen, das zwar, wie *Heußer* (2) schon betonte, etwas zu hohe Werte ergibt. Im Zusammenhang mit der Viskosimetrie, deren Beziehung zu den Albumin-Globulin-Verhältnissen in der Tabelle von *Reiß* verwertet wird, gestatten die Refraktometerwerte eine Bestimmung der *qualitativen Eiweißverhältnisse,* die für den klinischen Gebrauch genügen.

Die Bestimmung der **Alkalireserve** erfolgte mit Oxalatplasma im bekannten Apparat von *van Slyke*.

Alle diese Methoden liefern für die klinische Verwendung hinreichend genaue Resultate, und bei einiger Uebung ist man immer wieder überrascht, bei der Doppeluntersuchung eine beträchtlich häufige, vollständige Uebereinstimmung der beiden Resultate zu finden.

Zur *Bestimmung der* **Milchsäure** im Blut stand die etwas modifizierte Methode von *Mendel* und *Goldscheider* (25) zur Verfügung. An Stelle des in der ursprünglichen Vorschrift verwendeten Komparators, dessen Genauigkeit nicht sehr groß ist, wurde das Blendenphotometer von *Pulfrich* verwendet. Mit Hilfe einer genau eingestellten Milchsäurelösung wurde eine Eichkurve angefertigt. Es wurde dabei so vorgegangen, daß entsprechend den angegebenen Normalmilchsäuremengen im Blut, die zwischen 5 und 15 mg% schwanken, mit dieser Milchsäurelösung Verdünnungsreihen hergestellt wurden, die einem Gehalt von 2,5—5—7, 5—10 bis 50 mg% entsprachen. Die so gewonnenen Lösungen sind genau nach Vorschrift behandelt worden. Die Wahl der Blende erfolgte ebenfalls entsprechend den Vorschriften so, daß in einem Bezirk relativ starker Absorption abgelesen werden konnte. Dabei wurde berücksichtigt, daß der entsprechende Farbfilter schon subjektiv feine Farbnuancen feststellen ließ. Die abgelesenen Extinktionswerte ergaben entsprechend dem *Beer*schen Gesetz über die Proportionalität von Konzentration und Extinktionswerten annähernd eine Gerade. Ein stärkeres Abweichen erfolgte erst bei Konzentrationen, die praktisch keine Rolle spielen. Wenn die

Kurve bei Leerwertbestimmung nicht, wie angenommen werden müßte, beim Nullpunkt beginnt, so liegt die Ursache darin, daß die Reaktion nach der angegebenen Methode auch ohne Anwesenheit von Milchsäure schon eine deutliche Gelbfärbung ergibt, die dann durch geringste Milchsäurezusätze eine Intensivierung erfährt. Mit Hilfe der Eichkurve wurden Blutmilchsäurewerte gefunden, die sich zwischen 6 und 13 mg% bewegten: Zahlen, die an sich schon eine gewisse Gewähr für die Verwendbarkeit der Eichkurve boten. Um den Wert dieser Milchsäurebestimmung bei einer sichern und physiologischen Milchsäurezunahme beurteilen zu können, wurde nach einer in der Arbeit von *Bluntschli* (26) angegebenen Methode vorgegangen. *Bluntschli* untersuchte den Blutmilchsäureanstieg nach einer bestimmten Arbeitsleistung, dem sog. «Standing-Running-Standard». Diese Arbeitsleistung besteht in maximal hohem Knieheben in einem zu bestimmenden regelmäßigen Tempo während 60 Sekunden. Die Blutentnahme geschieht dann nach 3 und weiteren 15 Minuten absoluter Ruhe. Die aus einigen Versuchen errechneten Mittelwerte nach 3 Minuten betrugen 48 mg%, nach 18 Minuten noch 40 mg%, bei Ruhewerten zwischen 5 und 12 mg%. Mein Versuch ergab bei einem Ruhewert von ca. 8 mg%, nach der einmal vorgenommenen Blutentnahme nach 17 Minuten einen Blutmilchsäuregehalt von 44 mg%. Diese weitgehende Uebereinstimmung mit den von *Bl.* angegebenen Zahlen, die mit einer titrimetrischen Milchsäurebestimmung (nach *Fürth-Charnaß)* gewonnen worden war, spricht durchaus für die Verwendbarkeit der Milchsäurebestimmung mit dem Photometer. Zur angewandten Methode mit dem *Pulfrich*schen Photometer ist noch zu bemerken, daß eine 4—5fache Ablesung notwendig ist, bei der auch die relativ rasche Ermüdung berücksichtigt werden muß. Bei einer gewissen Uebung ist aber der Apparat so leistungsfähig, daß Doppeluntersuchungen nach Ausrechnung der Durchschnittswerte oft dieselben Extinktionszahlen ergaben, was nach Ablesung aus der Eichkurve eine Genauigkeit auf $^1/_{10}$ mg Milchsäure ergab.

RESULTATE.

Senkungsreaktionen.

Die S.R. zeigte auch nach kleinen Eingriffen in Lokalanästhesie eine beträchtliche Zunahme, die am 3. p.op. Tag ihr Maximum noch nicht erreicht hatte. Eine deutliche Abhängigkeit von der Größe und der Dauer des Eingriffs war in jedem Fall zu erkennen. Bei Beobachtung des S.R. über mehrere Tage war festzustellen, daß das Maximum der Zunahme meist zwischen dem 4. und 6. Tag erreicht wurde. War die Senkung vor der Operation schon relativ hoch, so erfuhr die Zunahme durch Operation und Narkose eine besonders intensive Steigerung. Von *Bedeutung* scheint die Beobachtung, daß bei *älteren* Patienten auch *kleine Eingriffe,* wie Hernienoperationen, Vasektomie, eine so *beträchtliche Senkungsbeschleunigung* verursachten wie bei jungen, kräftigen Individuen nur ganz große und langdauernde Eingriffe.

Viskosität.

Die Viskosität nahm in jedem Fall nach einer Operation um ein Geringes zu. Das Verhalten am 3. p.op. Tag war nicht einheitlich, indem in wenigen Fällen noch eine weitere kleine Zunahme erfolgte; häufiger aber war bereits wieder der Ausgangswert erreicht. Bei *größeren* Eingriffen, wie Magenresektion oder Nephrectomie, zeigte sich *regelmäßig* am *3. p.op. Tag* eine deutliche *Senkung* unter den Normalwert, was eventuell mit der ausschließlichen Flüssigkeitszufuhr und mit der allmählichen Auffüllung des Gefäßsystems nach dem größeren Blutverlust erklärt werden könnte.

Die Refraktometrie.

Die Refr.-Werte zeigten am 1. Tage nach der Operation meist eine deutliche Vermehrung, d. h. Erhöhung des Eiweißgehaltes, die dann am 3. Tage gewöhnlich den Ausgangswert wieder erreicht hatte. Entsprechend dem Verhalten der Viskositätswerte nach größeren Eingriffen sanken auch hier die Werte nach der anfänglichen Zunahme am 3. Tage unter den ursprünglichen Wert. In drei Fällen blieben die Werte nach geringfügigen Eingriffen unverändert.

Die qualitativen Eiweißverhältnisse.

In der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Fälle blieb das Alb.-Glob.-Verhältnis unverändert, trotz den erfolgten Aende-

rungen der Refr.-Werte und Viskositäts-Werte. Wenn in einzelnen Beispielen sich das Verhältnis verschob, dann erfolgte, wie vorauszusehen, eine Zunahme der Globuline und entsprechende Abnahme der Albumine.

Beispiel: von 75 : 25 auf 70 : 30 und 60 : 40 am 3. Tag.

Alkalireserve.

Die Alkalireserve sank am 1. Tag ausnahmslos ab, um am 3. entweder den Ausgangswert wieder zu erreichen oder aber über diesen Wert anzusteigen. Eine gewisse Abhängigkeit von der Art und Dauer des Eingriffes konnte nur nach ganz großen Operationen erkannt werden, nach denen das Absinken der Alk.res. deutlicher ausgeprägt und der voroperative Ausgangswert auch bei der 3. Untersuchung noch nicht wieder erreicht war. Hingegen war das Verhalten nach kleinen Eingriffen in Lokalanästhesie nicht einheitlich, indem z. B. auch nach Hernienoperationen bei jüngeren Männern ein unerwartet starker Abfall erfolgen konnte. Ob ein Anstieg der Alk.res. am 3. p.op. Tag, der den Ausgangswert oft beträchtlich übertraf, dem Erfolg der Operation (Ausschaltung eines die Alk.res. beanspruchenden Herdes) zuzuschreiben ist oder mit der alkalotischen Nachphase *(Wymer,* 7) zusammenhängt, war nicht zu entscheiden. Im Fall einer Herniectomie mit gleichzeitiger Varizenoperation, wobei der Patient über eine Stunde narkotisiert war, wurde das Blut unmittelbar nach der Operation und auch am 1. p.op. Tag untersucht. Die Alk.res. war von 67,5% auf 50,7% heruntergestürzt, hatte sich aber am nächsten Tag wieder auf 56,5% erhöht. — Die Versuchsergebnisse 20—22 Stunden nach der Operation zeigten *ausnahmslos* noch eine *deutliche Verminderung* der Alk.res., so daß ein *Ausbleiben* dieses Abfalls bei Anwendung irgendeiner Maßnahme oder eines Medikamentes einen *sichern Schluß* auf eine *günstige Wirkung* erlaubt.

Die Milchsäure.

Eine deutliche p.op. Zunahme war in allen Fällen von mittleren bis großen Eingriffen zu erheben. Hingegen blieb bei Jugendlichen und kleinen Eingriffen in Lokalanästhesie der Blutmilchsäuregehalt häufig unverändert, wobei Schwankungen von 1 bis 1,5 mg% nicht im Sinne einer Zunahme gedeutet wurden. Bei der Sichtung der Resultate fiel der *bedeutende Einfluß* des *Alters* auf das Ausmaß der p.op. Milchsäurezunahme auf. So erhielten wir den höchsten Wert von 35 mg% nach einer Vasektomie bei einem über 70jährigen, und bei einem andern älteren Patienten nach der

Freilegung eines Nierentumors ohne Exstirpation eine Zunahme auf 28 mg%. Diese auffallende Zunahme nach einer einfachen Vasektomie kann eigentlich nur mit einer verminderten Anpassungsfähigkeit und Ausgleichsfähigkeit des alternden Organismus erklärt werden, da die beiden sonst wichtigsten Faktoren für die Acidoseentstehung, nämlich Narkose und große Gewebszerstörungen, fehlen. Die Tatsache, daß die Milchsäurewerte, die 20—22 Stunden nach der Operation erhalten wurden, bei älteren Patienten besonders hoch waren, läßt die Frage offen, ob es sich dabei um eine von vorneherein besonders intensive Milchsäurezunahme handelt oder ob bei diesen Patienten die Elimination von erhöhten Säuremengen einfach langsamer erfolgt. Für die zweite Annahme könnten die Ergebnisse der Untersuchung von *Dresel* und *Himmelweit* (14) verwendet werden. Aus diesen geht hervor, daß die Geschwindigkeit der Milchsäureelimination in erster Linie von der Funktion der Leber und des Kreislaufs abhängt: Funktionen, die in der p.op. Phase bei älteren Patienten besonders schnell eine Beeinträchtigung erfahren. Die *Bedeutung* der *p.op. Acidose* für *ältere* Patienten und die dadurch z. T. bedingte *erhöhte Operationsgefährdung* und Bereitschaft zu p.op. Komplikationen werden dadurch nochmals besonders *unterstrichen*. Das im vorigen Abschnitt erwähnte Beispiel wurde auch hinsichtlich des Verhaltens der Milchsäure gerade nach der Operation und am folgenden Tage untersucht. Die Zunahme erfolgte sofort auf 23 mg% und fiel am folgenden Tage bis auf 14 mg%. Die Milchsäuresteigerung unmittelbar nach einer Operation scheint entsprechend der in diesem Zeitpunkt intensivsten Senkung der Alk.res. die höchsten Werte zu erreichen, was wohl in erster Linie dem Einfluß der Narkose zuzuschreiben wäre. Wann in den einzelnen Fällen die Milchsäurewerte wieder zur Ausgangslage zurückgekehrt waren, wurde nicht festgestellt.

Beispiele:

Patient N., Alter 72, ♂, Revision eines *Nierentumors* ohne Exstirpation.

	prae-op.	1. Tag post-op.	3. Tag post-op.
Senkung	15/32/91	20/51/96	43/81/102
Visk.	1,78	1,9	1,70
Refrakt.	59,5	63,8	57
Alb./Glob.	60 : 40	60 : 40	60 : 40
Alk.res.	57,6%	49%	47%
Milchsäure	6,3 mg	27,5 mg	9,7 mg

Patient S., Alter 43, ♂, *Gastroenterostomie.*

	prae-op.	1. Tag post-op.	3. Tag post-op.
Senkung	7,5/25/77	21/47/95	81/90/105
Visk.	1,78	1,8	1,62
Refrakt.	63,1	63,1	53,8
Alb./Glob.	75 : 25	70 : 30	60 : 40
Alk.res.	—	64%	60%
Milchsäure	8,7 mg	20,5 mg	13,5 mg

Patient G., Alter 32, ♂, *Appendectomie.*

Senkung	2,5/8,5/54	4/8,5/76	21/42/96
Visk.	1,72	1,74	1,71
Refrakt.	60,5	61,7	60,2
Alk.res.	58%	57,5%	60%
Milchsäure	7,6 mg	11,2 mg	—
Alb./Glob.	75 : 25	75 : 25	75 : 25

Wirkungsmechanismus des Parathyreoideahormons.

Die Erklärung des Wirkungsmechanismus des Parathyr. hor. (P.th.H.) wird von *Habelmann* nur zu einem Teil aus bestimmten Ausfallerscheinungen bei Hypofunktion der Nebenschilddrüse abgeleitet; viel mehr Gewicht wird dem direkten Nachweis günstiger Wirkung bei prophylaktischer Verwendung und den Ergebnissen des Tierexperimentes zugemessen. Ein sicherer P.th.H.-Effekt liegt in der Vermehrung der wirksamen Calcium-Fraktion, das heißt des ionisierten Ca-Anteils. Dieses hat eine zellabdichtende Wirkung und bekämpft dadurch wirksam die Oedembereitschaft der Gewebe, der bei der Acidoseentstehung eine so bedeutende Rolle zukommt. Besonderes Gewicht ist auf die protrahierte Wirkung des Präparates zu legen. Gewisse therapeutische Erfolge bei allergischen Erkrankungen durch Verwendung des Epithelkörperchenhormons können über diesen Wirkungsmechanismus gedeutet werden. Zu diesem sicher nachgewiesenen günstigen Ca-Effekt des P.th.H. kommt eine große Zahl anderer, gegen die Acidoseentstehung und andere Störungen gerichteter Wirkungen. Wenn ihre Wertigkeit auch noch nicht genügend abgeklärt ist und einem Teil vorläufig noch mehr theoretisches Interesse zukommt, so scheint ihre Aufzählung doch gerechtfertigt. Solche *andere günstige Ca-Wirkungen* liegen im fördernden Einfluß auf die *Herzleistung* als Antagonist des Kaliums und in einer Coronargefäß-

erweiterung. *Habelmann* schreibt auch dem durch Ca bedingten, langsameren Zutritt des Narkotikums an die Zelle einen schonenderen Eintritt der narkotischen Lähmung zu. Bezüglich der *potenzierenden Adrenalinwirkung* des Ca wird die Bedeutung in einer Adrenalineinsparung und somit Verhinderung einer p.op. Adrenalininsuffizienz gesehen. Eine weitere günstige Wirkung soll in der *Erregbarkeitsverminderung* der *sekretorischen* Nerven liegen, was zusammen mit dem Ausbleiben des p.op. Präödems ein wesentlicher Faktor für die Verhinderung von p.op. Lungenkomplikationen darstellt. Durch Herabsetzung des Tonus des propriozeptiven Reflexmechanismus, der im Anflutungsstadium der Aethernarkose erhöht ist, wird von normaler Basis aus geatmet, womit die Vergrößerung des schädlichen Raumes aufgehoben wäre. Eine direkte entgiftende Wirkung des P.th.H. konnte noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden, wenn auch Tierversuche mit Histamin eine solche Funktion annehmen lassen. So mußten im Experiment sonst tödliche oder starken Kollaps verursachende Histamindosen nach prophylaktischen P.th.H.-Gaben ganz bedeutend erhöht werden, um ähnliche Wirkung zu erzielen. Ob hierbei eine direkte Beeinflussung der toxischen Substanz oder eine Wirkung über die Leber, deren Glykogengehalt durch die Acidoseverhütung aufrechterhalten wird, stattfindet, konnte noch nicht geklärt werden. Als weitere zu beachtende *Wirkung* des Präparates muß das *Ausbleiben* des *p.op.* und *postnark. Abfalls der Oxydasen* und *Peroxydasen* der Leukocyten angeführt werden. Als Ursache dieser Fermentschädigung wird die Empfindlichkeit der Oxydase gegen pharmakologisch lähmende Stoffe angeführt und auch den Eiweißzerfallprodukten eine Fermentschädigung zugeschrieben (*Habelmann,* 27). Dieser Fermentschutz soll die Funktionstüchtigkeit der Leukocyten gewährleisten.

Die *Jodophilie* der Leukocyten als Ausdruck einer Reaktion dieser Zellen auf bestimmte Reize, Funktions- und Leistungsänderungen tritt besonders deutlich in Erscheinung nach Verabreichung von Bakterientoxinen, bei akuten und chronischen Eiterungen, diabetischer Acidose, nach Narkosen, nach operativem Gewebszerfall und nach Histamininjektionen. Nach P.th.H.-Injektionen verschwindet in all diesen Fällen die Jodophilie und bleibt bei prophylaktischer Verabreichung ganz aus (*Habelmann*, 28).

Resultate von Habelmann.

Als geeignetste Dosierung des Präparates wurde von *H.* folgendes Schema angegeben: Am Tage vor der Op. 2 ccm i.m., 2 ccm

am Morgen vor der Operation und 1—2 ccm am ersten Tag nach der Op. Seine Resultate im Tierversuch sind auffallend günstig, obwohl unmittelbare Vergleiche mit klinischen Ergebnissen nicht erlaubt sind, da das Tier ein schwaches Puffersystem besitzt und die ganze Stoffwechsellage wesentlich labiler ist. Der p.op. Alkalireservesturz, der nach kleinen Eingriffen eintrat und nach großen sehr auffallend war und über lange Zeit anhielt, blieb nach vorheriger Vorbehandlung mit P.th.H. entweder ganz aus oder war nur sehr gering. Die durch den Narkoseeinfluß erniedrigte letale Histamindosis mußte nach P.th.H.-Gaben bedeutend erhöht werden, um denselben Erfolg zu haben.

Um bei klinischen Versuchen die *Wirkung* eines solchen Präparates sicher *beurteilen* zu können, ist es *wichtig,* solche *chirurgischen Erkrankungen* und Operationen zu wählen, die den *S.B.H.* ganz besonders *stark beanspruchen.* Diese Voraussetzung erfüllen alle Eingriffe, die eine Laparatomie erfordern, indem sich die Wirkung einer gewöhnlich langdauernden Narkose mit gewissen Gewebslädierungen durch Zug der Eingeweide, einer großen Zahl von Nähten, dem Blutverlust, der Abkühlung und Abdunstung von großer Oberfläche, einer Störung der p.op. Atemtätigkeit und anderen Faktoren summieren. In diese Gruppe gehören aber auch Operationen an Patienten, deren Stoffwechselgleichgewicht von vorneherein labil oder durch die Erkrankung besonders in Mitleidenschaft gezogen ist, wie das bei Carcinomkranken, Leberkranken, Basedowikern usw. zutrifft. Ganz allgemein erfordert jede Operation an einem Organ, dem eine besondere Aufgabe in der Regulation des S.B.H. zukommt, in diesem Zusammenhang besondere Aufmerksamkeit. Nach solchem Gesichtspunkt untersuchte auch *H.* die Wirkung des Präparates, indem er es bei *Basedow*-Operationen, Magenresektionen, Rektumamputation und Cholecystektomien zur Anwendung brachte. Seine Untersuchungen erstreckten sich über einen Zeitraum von 5 Tagen nach der Operation und erfolgten nach 3, 12, 24, 48, 72, 96 und 120 Stunden. Neben der Alk.res. wurde der Blutzucker untersucht und Puls und Temperatur kontrolliert. Ergaben schon die Puls- und Temperaturwerte im Vergleich zu den nicht vorbehandelten Patienten ganz augenfällig günstige Resultate, indem in diesen Zeiträumen nur subfebrile Temperaturen erreicht und eine Frequenz von 92 Pulsschlägen nie überschritten wurde, so waren die Alk.res.-Werte ganz besonders eindrücklich. Der p.op. Abfall der Alk.res. betrug in den nicht vorbehandelten Vergleichsfällen regelmäßig zwischen 21—28%, also z. B. von 60 auf 44 Volumprozent, während bei den mit P.th.H. behandelten Patienten der Abfall meist ganz

ausblieb oder doch nur sehr geringe Werte erreichte, im Maximum 4%. Die Blutzuckerwerte erfuhren in der p.op. Phase eine bedeutend geringere Steigerung nach entsprechender Vorbehandlung.

Eigene Resultate.

Die Auswahl der zu untersuchenden Patienten wurde nach den im vorigen Abschnitt dargelegten Gesichtspunkten getroffen und Alk.res., Milchsäuregehalt und Senkung untersucht. Auf die Viskositäts- und Refraktometerbestimmung wurde später verzichtet, da die S.R. auch einen gewissen Schluß auf die Eiweißverhältnisse erlaubt. Die vorderhand kleine Zahl von Versuchen scheint trotzdem eine Beurteilung des P.th.H. zu erlauben, wenn berücksichtigt wird, daß etwas über 50% der Versuchsergebnisse in Fällen, bei denen sicher eine ganz bedeutende p.op. Blutveränderung zu erwarten war, eine eindeutig günstige Beeinflussung durch Verwendung des P.th.H. zeigten. Diese Resultate ergaben gleichzeitig eine weitgehende Uebereinstimmung mit den von *H.* ermittelten Werten. In einigen Fällen, wo trotz Anwendung des Medikamentes ein Abfall der Alk.res. stattfand, war die Tatsache auffallend, daß die Milchsäurewerte sich nicht veränderten. Besondere Umstände, die das Ausbleiben der erhofften Wirkung erklären könnten, konnten nicht beobachtet werden.

Beispiele ungenügender Wirkung des Präparates:

Patientin B., Alter 48, *Mammaamputation.*

	prae-op.	1. Tag post-op.	3. Tag post-op.
Senkung	36/48/112	45/71/126	35/58/111
Alk.res.	58,4%	52%	58,3%
Milchsäure	10,1 mg	10,6 mg	fehlt

Patientin M., Alter 43, *Probelaparotomie.*

	prae-op.	1. Tag post-op.	3. Tag post-op.
Senkung	3/11/65	11/25/82	95/122/132
Alk.res.	53,6%	50,4%	49,5%
Milchsäure	12,0 mg	11,8 mg	11,9 mg

Wie aus dem ersten Beispiel hervorgeht, erreichte die Senkung bei der dritten Ablesung ungefähr den Ausgangswert: eine

Tatsache, die bei Verwendung des Präparates noch einige Male auffiel, in den Vorversuchen jedoch nie beobachtet werden konnte.

Ganz besonders günstige Ergebnisse erhielten wir in je zwei Fällen von Nephrektomien und Magenresektionen und bei einer Prostatektomie, bei Operationen also, die sonst immer beträchliche Veränderungen gezeigt hatten.

Beispiele mit guter Wirkung des Präparates:

Patient B., Alter 40, *Nephrektomie* bei hydronephrotischer Schrumpfniere.

	prae-op.	1. Tag post-op.	3. Tag post-op.
Senkung	26/47/97	88/113/128	37/63/92
Alk.res.	61,4%	61,1%	57%
Milchsäure	8,2 mg	8,5 mg	8,4 mg

Bei diesem Beispiel kann für den geringen Alk.res.-Sturz am 3. Tag eine am Vortage beginnende stärkere Bronchitis verantwortlich gemacht werden.

Patient B., Alter 64, *Prostatektomie.*

	prae-op,	1. Tag post-op.	3. Tag post-op.
Senkung	20/38/96	25/52/112	30/56/107
Alk.res.	58%	57,6%	56,7%
Milchsäure	12,1 mg	13,2 mg	12,0 mg

Patient V., Alter 69, Ulcus ventriculi, Magenresektion.

	prae-op.	1. Tag post-op.	3. Tag post-op.
Senkung	8/18/63	8/15/68	29/51/106
Alk.res.	52,7%	53,5%	57,4%
Milchsäure	12,1 mg	16,8 mg	11,4 mg

Eine Notiz aus dem Versuchsprotokoll macht bei diesem Beispiel darauf aufmerksam, daß bei der Blutentnahme am 1. Tag nach der Operation länger gestaut werden mußte, was zur Erklärung der geringen Milchsäurezunahme dienen kann. Der scheinbare Widerspruch, der darin liegt, daß trotz Milchsäureanstieg die Alk.res. wieder zugenommen hat, erfährt eine Deutung in der Beobachtung, daß bei Stauung die Milchsäurewerte rascher und empfindlicher reagieren als die Alk.res. Bei der großen Zahl säuernder Faktoren im p.op. Geschehen muß im übrigen eine

geringgradige Milchsäurezunahme auch nicht zwangsläufig eine Erniedrigung der Alk.res.-Werte zur Folge haben.

Patient L., Alter 63, Magen Ca, *Magenresektion.*

	prae-op.	1. Tag post-op.	3. Tag post-op.
Senkung	5/11/65	3/6½/70	11/24/81
Alk.res.	52,7%	54,5%	58,3%

Milchsäurewerte fehlen

Bei diesem Beispiel fallen die außerordentlich niedrigen Senkungszahlen auf.

Die *günstige Wirkung* des P.th.H. konnte bei unseren Versuchen auch im *klinischen Verhalten* der Operierten beobachtet werden. Einmal war das subjektive Befinden der Kranken auffallend gut. Dann zeigte sich eine günstige Wirkung auf die Diurese, die besonders bei urologischen Operationen angenehm auffiel. Die Darmtätigkeit nach Laparatomien kam frühzeitig in Gang. Die Magenresezierten, die unter den üblichen Verhältnissen doch immer mehr oder weniger über Durst klagen, äußerten bei der prophylaktischen Anwendung von P.th.H. kaum mehr derartige Beschwerden. So war also auch in klinischer Hinsicht ein guter Nutzen der angewandten Medikation festzustellen, wenn auch für ein abschließendes Urteil in dieser Hinsicht — wie schon angedeutet — größere Versuchsreihen als Unterlage notwendig sind.

Bedeutung und Anwendungsbereich des Parathyreoidea-Hormons.

Die Bedeutung des P.th.H. liegt in der auch beim Menschen nachgewiesenen Verminderung und teilweise sogar Verhütung der p.op. Acidose und einiger ihrer Begleit- und Folgeerscheinungen. Das Interesse an diesem Medikament wird noch gesteigert durch die Erkenntnis, daß es den p.op. Veränderungen ursächlich entgegenwirkt. Wieweit sich die günstige Wirkung auch auf die weitere Blutzusammensetzung auswirkt, ist noch nicht mit Sicherheit erkannt worden. Immerhin darf auf Grund der Verminderung der sonst meist ausgesprochenen p.op. Erythrocytensenkungsgeschwindigkeit und eines gewissen Parallelgehens, das zwischen der Säuerung und der Eiweißverschiebung im Sinne der Globulin-Fibrinogen-Zunahme besteht, eine günstige Beeinflussung des Bluteiweißbildes erwartet werden.

Wenn auch die p.op. Acidose nicht der allein ausschlaggebende Faktor der p.op. Komplikationen darstellt, so gebührt ihr

doch nach unseren heutigen Anschauungen eine besondere Beachtung. Die gleiche Beachtung verdient auch das Medikament, das die p.op. Acidose vermindern oder verhindern kann. Vielleicht ist dieses Mittel dazu berufen, die p.op. Krankheit überhaupt zu bekämpfen und damit auch ihren gefährlichsten Erscheinungen, dem p.op. Schock und Kollaps und der Thromboseentstehung, entgegenzuarbeiten.

Die Wirkung des Parathyreoidea-Hormons im p.op. Stadium muß weiter geprüft werden. Die *Anwendung* scheint uns aber *heute* schon *zweckmäßig* und *erfolgversprechend:*

1. bei allen größeren operativen Eingriffen, besonders bei Laparotomien;
2. bei älteren Kranken auch bei relativ kleineren Operationen;
3. bei allen jenen Fällen, bei denen schon vor der Operation eine Störung oder Labilität des Säure-Basen-Haushaltes angenommen werden muß, z. B. Carcinomkranke, Basedowiker, Leberleidende, Prostatiker.

Literaturangaben.

1. *Dr. G. Habelmann,* Die postoperativen Komplikationen.
2. *Dr. H. Heußer,* Postoperative Blutveränderungen und ihre Bedeutung für die Entstehung der Thrombose (Dtsch. Ztschr. f. Chir. 210 u. Schw. med. Wschr. 22, 1925).
3. *Dr. W. Löhr,* Der Einfluß von chirurgischen Operationen und Erkrankungen auf den Gesamtorganismus, insbesondere auf das Blut (Arch. f. klin. Chir. 120 u. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 183).
4. *Dr. E. Schneider,* Kohlehydratums. u. Operationstrauma (Arch. f. klin. Chir. 149).
5. *Dr. H. Achelis,* Die Bedeutung der Albumin-Globulin-Bestimmung im Blutserum für die Chirurgie (Dtsch. Ztschr. f. Chir. 205).
6. *Dr. H. Eppinger,* Die seröse Entzündung.
7. *Dr. J. Wymer,* Eine experimentelle Studie über Narkose. Zugleich ein Beitrag zur path. Physiologie der Narkose (Dtsch. Ztschr. f. Chir. 195).
8. *Yandell Henderson,* Atmung.
9. *Dr. W. Tönnis,* Experiment. Untersuchungen zur Entstehung der postoper. Blutveränderungen (Bruns Beitr. 147).
10. *Dr. H. Puhl,* Ueber Anurie und urämieähnliche Erscheinungen im Bilde des Spätschocks (Dtsch. Ztschr. f. Chir. 235).
11. *E. L. Beresow, Kuchowarenko* u. *Lifschütz,* Die postoperative Acidose und ihre Behandlung (Arch. f. klin. Chir. 144 u. 149).
12. *Dr. H. Schneider,* Ueber die Kreislaufvorgänge beim traumat. Schock und Operationsschock (Klin. Wschr. 1927).
13. *Prof. M. Bürger* u. *M. Grauhan,* Der postoperat. Eiweißzerfall, sein Nachweis und seine Bedeutung (Klin. Wschr. 1927).
14. *K. Dresel* u. *F. Himmelweit,* Milchsäurestudium bei Gesunden, Kreislauf-, Leber- und *Basedow*-Kranken in der Ruhe und nach Muskelarbeit (Ztschr. f. klin. Med. 112).
15. *Dr. O. Kingreen,* Blutzuckerspiegel und Alkalireserve bei chir. Erkrankungen.
16. *Prof. P. Cokkalis* u. *Dr. D. Decker,* Postoperat. Reaktionen und Blutgruppenzugehörigkeit (Dtsch. Ztschr. f. Chir. 251).
17. *L. Klotz* u. *Th. Straaten,* Postoperative Hypoventilation der Lungen.

17a. *D. H. Eppinger,* Ueber den postoperat. Symptomenkomplex.

18. *Dr. R. Geißendörfer,* Thrombose und Embolie.
19. *H. Hueck,* Blutplättchenuntersuchungen bei chir. Erkrank. (Arch. f. klin. Chir. 136 u. Dtsch. Ztschr. f. Chir. 192).

20. *H. von Seemen* u. *H. Binswanger,* Ueber Allgemeinveränderungen, besonders des Blutes, nach chir. Eingriffen und ihre Bedeutung für Entstehung und Bekämpfung der mittelbaren Operationsschädigungen (Dtsch. Ztschr. f. Chir. 209).

21. *Prof. E. Rehn,* Der Schock und verwandte Zustände des autonomen Systems. (Vortr. a. d. Prakt. Chirurgie, 16. Heft 1937).

22. *Prof. H. Coenen,* Ohnmacht, Kollaps und Schock in ihren Beziehungen zum vegetat. Nervensystem (Münch. med. Wschr. 1926).

23. Siehe *Schneider* (12).

24. *Prof. M. Kirschner,* Der Kollaps in der Chirurgie. (Aus Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforschg.)

25. *Mendel* u. *Goldscheider,* Milchsäurebestimmung (Biochem. Ztschr. 163 u. 164).

26. *H. Bluntschli* (Hallerianum Bern), Die Blutmilchw. bei Ruhe und Arbeit in verschiedenen Höhen.

27. *G. Habelmann,* Die Veränderungen des Oxydasegehaltes der Leukocyten durch Narkose und Operation (Klin. Wschr., Jg. 20, Heft 17).

28. *G. Habelmann,* Entgiftende Stoffwechselwirkung des Nebenschilddrüsenhormons (Klin. Wschr., Jg. 20, Heft 32).

13a. *Dr. L. Klotz,* Recituloendothel und Operation.

P. Decker, Allgemeine postoperat. Störungen. Referat, Jahresversammlung. — *Prof. W. Ewig* und *L. Klotz,* Studien über den postoperat. Zustand. — *H. P. Paschoud,* Die postoperat. Krankheit. — *Prof. H. Eppinger,* Das Versagen des Kreislaufes. — *Prof. W. Usadel,* Schock und Kollaps, Med. Klinik 1940, Nr. 12. — *A. Beck* und *H. J. Lauber,* Das Säurebasengleichgewicht des Blutes bei chir. Erkrankungen u. operat. Eingriffen, Dtsch. Ztschr. f. Chir. 214. — *Baumann,* Ueber Alkalose nach Operation, Dtsch. Ztschr. f. Chir. 226. — *L. Schönbauer,* Ueber postoperat. Thrombose u. Embolie, Arch. f. klin. Chir. 149. — *Prof. M. Kappis,* Vorbeugung u. Bekämpfung von Operationsgefahren. — *H. Schumacher,* Das Verhalten der Blutmilchsäure bei Leberkranken, Klin. Wschr. 1937.